

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Oktober 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/78747 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/70**,
A61P 9/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/04135**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. April 2001 (11.04.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
100 19 143.6 18. April 2000 (18.04.2000) **DE**
100 19 272.6 19. April 2000 (19.04.2000) **DE**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BISCHOFF, Hilmar** [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). **BAUERSACHS, Johann** [DE/DE]; Schiestlstrasse 32, 97080 Würzburg (DE). **ERTL, Georg** [DE/DE]; Simon-Breun-Strasse 11a, 97074 Würzburg (DE). **FRAC-CAROLLO, Daniela** [IT/DE]; Estenfeldstrasse 65, 97078 Würzburg (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/78747 A1

(54) Title: **USE OF CSE INHIBITORS FOR TREATING HEART FAILURE**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON CSE-HEMMERN ZUR BEHANDLUNG VON HERZINSUFFIZIENZ**

(57) Abstract: The invention relates to the use of CSE inhibitors, especially HMG-CoA reductase inhibitors, for treating heart failure.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von CSE-Hemmern, insbesondere von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Verwendung von CSE-Hemmern zur Behandlung von Herzinsuffizienz

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von CSE-Hemmern, insbesondere von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

5

Unter Herzinsuffizienz versteht man eine unzureichende Funktionsleistung des Herzens, die verschiedene Ursachen haben kann. Zur Therapie der Herzinsuffizienz werden üblicherweise kontraktionsfördernde (positiv inotrope) Substanzen eingesetzt. Für die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz kommen auch heute noch Glykoside, insbesondere Digoxin und Digitoxin zum Einsatz. In neuerer Zeit werden auch Vasodilatoren wie Nitroverbindungen, Dihydralazin, Alpharezeptorenblocker und Calciumantagonisten eingesetzt.

10

CSE-Inhibitoren oder synonym CSE-Hemmer (Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer) sind als Lipidsenker bekannt (*siehe Pharmazie in unserer Zeit*, 28. Jahrg. Nr. 3, Seiten 147-152). Insbesondere sind hier die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zu nennen. Sie werden hauptsächlich zur Behandlung von Hyperlipidämien, wie z.B. Hypercholesterinämie, sowie zur Vorbeugung und Behandlung von damit im Zusammenhang stehenden Zuständen und Krankheiten eingesetzt; als Beispiel sei Atherosklerose genannt.

15

20

Es wurde nun unerwarteterweise gefunden, dass sich CSE-Inhibitoren zur Behandlung von Herzinsuffizienz eignen.

25

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von CSE-Inhibitoren zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

30

Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Lipidsenkern wird in diesem Zusammenhang verwiesen auf den Aufsatz von Gilbert R. Thompson & Rossitza P. Naoumova „New prospects for lipid-lowering drugs“ in *Exp. Opin. Invest. Drugs*

(1998), 7(5), Seiten 715 – 727, dessen gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme ausdrücklich eingeschlossen ist.

5 Unter den zuvor genannten Lipidsenkern werden die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erfindungsgemäß bevorzugt. Die Abkürzung „HMG-CoA“ steht hierbei für „3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A“.

10 Unter den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wiederum wird erfindungsgemäß insbesondere die Substanzklasse der Vastatine - der Einfachheit halber in der Literatur meist nur als „Statine“ bezeichnet - bevorzugt.

Unter den Statinen wiederum erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind

- 15 • Atorvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipitor® von Parke-Davis);
- Cerivastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipobay® oder Baycol® von Bayer);
- Fluvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lescol® von Novartis);
- Lovastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Mevacor® von Merck);
- 20 • Pravastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Lipostat® von Bristol-Myers Squibb);
- Simvastatin (im Handel erhältlich unter der Bezeichnung Zocor® von Merck);
- Itavastatin (auch „Nisvastatin“ genannt; NK-104; systematischer Name: [S-[R*,S*-(E)]]-7-[2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-chinoliny]-3,5-dihydroxy-6-
- 25 heptensäure);
- Dalvastatin;
- Mevastatin;
- Dihydrocompactin;
- Compactin; und
- 30 • (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure;

sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere,

5 hierunter ganz besonders bevorzugt Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Itavastatin, Simvastatin und (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

10 Hierunter wiederum ganz besonders bevorzugt sind das Cerivastatin und das Atorvastatin sowie deren jeweilige Salze, Hydrate, Alkoholate, Ester und Tautomere.

Für weitere Einzelheiten zu den zuvor genannten Statinen wird verwiesen auf die Abhandlungen in *Drugs of the Future* 1994, 19(6), Seiten 537 – 541 sowie 1995, 20(6), Seite 611 sowie 1996, 21(6), Seite 642, deren jeweiliger Inhalt durch Bezug-
15 nahme im vollen Umfang eingeschlossen ist.

Der Begriff „Salz“ im Sinne der vorliegenden Erfindung meint jeweils physiologisch unbedenkliche Salze der jeweiligen Verbindungen: Dies können z.B. Salze mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein, insbesondere mit Chlorwasser-
20 stoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure oder auch Mischsalze hiervon. Es kann sich aber auch um Salze mit üblichen Basen handeln, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium-
25 oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin sowie Mischsalze hiervon.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statin-Salze sind das Fluindostatin (das Mononatriumsalz des Fluvastatins); das Monokaliumsalz und das Calciumsalz des Itavastatins; sowie das Calciumsalz der (+)-(3R,5S)-Bis-(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methane-sulfonylamino)-pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure („ZD 4522“ oder „S 4522“ von den Firmen Shionogi bzw. AstraZeneca).
5 Weitere Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Statinsalze sind die Mononatrium- und die Monokaliumsalze sowie die Calciumsalze des Cerivastatins, des Atorvastatins und des Pravastatins.

10 Weitere bevorzugte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind beschrieben in der EP-A-0 325 130 und in der EP-A-0-491 226, beide im Namen der Bayer AG, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Gegenstand der EP-A-0 325 130 sind substituierte Pyridine, und in der EP-A-0-491 226 sind substituierte Pyridyl-dihydroxyheptensäurederivate und ihre Salze beschrieben, hierunter insbesondere das
15 erfindungsgemäß besonders bevorzugte Cerivastatin (*Anspruch 6 der EP-A-0-491 226*).

Erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt sind die in der WO-A-99/11263 genannten Statine, deren Offenbarung durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

20 Erfindungsgemäß gleichermaßen bevorzugt sind die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, welche in der Druckschrift *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 5, No. 2, Seiten 437-444 (1997) genannt sind, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

25 Eine weitere Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ist in *Pharmazie in unserer Zeit*, 28. Jahrg., Nr. 3, Seiten 147-152 (1999) enthalten.

30 Zur Verbesserung oder Ergänzung der Wirkung können die CSE-Hemmer auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt werden., sofern diese nicht dem

Indikationsgebiet zuwiderlaufen und nicht die Wirkung des CSE-Hemmers beeinträchtigen.

5 Diese weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Wirkstoffe können entweder als echte Mischung, z.B. in einer gemeinsamen galenischen Formulierung („fixed dose combination“) zusammen mit dem CSE-Hemmer vorliegen oder aber auch räumlich getrennt hiervon vorliegen. Ihre Verabreichung kann parallel oder gleichzeitig oder zeitlich abgestuft zu dem CSE-Hemmer erfolgen.

10 Zu den weiteren, gegebenenfalls einsetzbaren Wirkstoffen zählen beispielsweise:

- weitere, bei Herzinsuffizienz angezeigte Wirkstoffe, die nicht zu der Klasse der CSE-Hemmer gehören wie z.B. Glykoside, beispielsweise Digoxin, Digitoxin; Vasodilatoren wie Nitroverbindungen, Dihydralazin, Alpha-rezeptorenblocker und Calciumantagonisten, Substanzen die mit dem RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) interagieren:
wie ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril, Lisinopril u.a.)
wie A-II (Angiotensin II)Rezeptor-Antagonisten (z.B. Losartan, Valsartan u.a.)
wie Aldosteron-Antagonisten (z.B. Spironolacton u.a.);
- Vitamine, wie z. B. Vitamin E;
- Mineralstoffe;
- Spurenelemente.

25

Für die Applikation der CSE-Hemmer (und der gegebenenfalls vorhandenen weiteren Wirkstoffe) kommen die bekannten Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral.

30

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg, vorzugsweise von 0,001 mg/kg bis 20 mg/kg, insbesondere

0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,001 mg/kg bis 5 mg/kg, des jeweiligen CSE-Hemmers verabreicht.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den hier genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Kombinationspräparat, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen
10 Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss.

Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15 Herzinsuffizienz kann vielfältige Ursachen haben, wie z.B. entzündliche und degenerative Myo- und Endokardveränderungen, koronare Durchblutungsstörungen, Myokardinfarkt oder Verletzungen. Herzinsuffizienz führt unter anderem zu Veränderungen am peripheren Kreislauf, Störung der Atmung (Dyspnoe), der Nierenfunktion (u.a. Nykturie) und des Elektrolytstoffwechsels (durch Einbeziehung des Wasserhaushalts zu Ödemen), zu verminderter Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur (Zu-
20 nahme der anaeroben Energiegewinnung durch Glykolyse, Sauerstoffschuld).

Herzinsuffizienz kann positiv beeinflusst werden durch Verbesserung der Endothelfunktion, durch pharmakologische Beeinflussung des Remodellings und/oder durch
25 Entlastung des Herzens, beispielsweise durch Verbesserung der Hämodynamik. Weiterhin können günstige Wirkungen erzielt werden durch die Beeinflussung der Kontraktionskraft des Herzens und des Tonus der glatten Muskulatur

Die oben genannten Wirkstoffe eignen sich zur Prophylaxe und Behandlung von
30 Herzinsuffizienz und zwar insbesondere zur Langzeittherapie. Insbesondere zeichnen

sich die CSE-Hemmer dadurch aus, dass die Behandlung unter anderem zu einer Entlastung des Herzens und zu einer verbesserten Hämodynamik führt.

Beispiel**In-vivo Test (Ratte)**

- 5 Untersucht wurde der Effekt von Cerivastatin (CER, 0,3 mg/kg/d ab dem 7. postoperativen Tag) als Zusatz zum Futter oder über Schlundsonde (CER-SS) bei Ratten nach Myokardinfarkt (MI, >40 % des linken Ventrikels [LV] im Vergleich mit schein-operierten Tieren (Sham) (n=15 Tiere pro Gruppe). Der arterielle Mitteldruck (MAP), LV systolische (LVSP) und enddiastolische (LVEDP) sowie rechtsatriale
- 10 Druck (RAP) wurden 12 Wochen nach MI mittels Millarkatheter bestimmt. Die Herzen wurden exzidiert und morphometrisch analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte nach Student's t-Test: (* p<0,05 vs. Plac Sham, # p<0,05 vs. Plac MI):

	Plac Sham	Plac MI	CER MI	CER-SS MI
Infarktgröße (%)	-	49,6 ± 2,5	49,2 ± 1,4	52,6 ± 0,5
MAP (mmHg)	125 ± 4	95 ± 4*	111 ± 4*#	113 ± 4#
LVSP (mmHg)	148 ± 3	116 ± 4*	121 ± 4*	133 ± 4#
LVEDP (mmHg)	5,1 ± 0,3	24,1 ± 4,1*	16,7 ± 2,5*#	13,7 ± 2,7*#
RAP (mmHg)	3,2 ± 0,3	6,8 ± 0,7*	4,6 ± 0,3*#	4,0 ± 0,6#

- 15 Überraschenderweise führte die Behandlung mit Cerivastatin zu einer Entlastung des Herzens und verbesserte somit signifikant die Hämodynamik und die LV Dilatation.

- 20 Dem Fachmann werden noch zahlreiche weitere Ausführungsformen bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung geläufig sein, ohne dass er damit den Rahmen der vorliegenden Erfindung verlässt.

Patentansprüche

1. Verwendung eines CSE-Inhibitors zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung von Herzinsuffizienz.
- 5 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der CSE-Hemmer ein Statin ist.
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei der CSE-Hemmer Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin oder Cerivastatin ist.
- 10 4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei der CSE-Hemmer Cerivastatin ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PLT/EP 01/04135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/40 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PHARMAPROJECTS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 671 171 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 13 September 1995 (1995-09-13) *see abstract, page 2, lines 1-6, page 2, lines 33-37, claims 4-9*	1-4
X	GB 2 329 334 A (RECKITT & COLMANN PROD LTD) 24 March 1999 (1999-03-24) *see page 2, last paragraph, page 3, line 28 with page 4, lines 1-10*	1-4
X	WO 99 18952 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL ; GEN HOSPITAL CORP (US)) 22 April 1999 (1999-04-22) *see abstract, page 6, lines 16-22, claims 21-27*	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2001

Date of mailing of the international search report

09/10/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/04135

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 30704 A (WARNER LAMBERT CO ;BISGAIER CHARLES LARRY (US); NEWTON ROGER SCHOF) 24 June 1999 (1999-06-24) *see abstract, page 1, lines 9-20, page 3, lines 21-25, page 4, last paragraph with page 5, paragraph 1* ---	1-4
X	WO 00 18395 A (WARNER LAMBERT CO ;BLACK DONALD MICHAEL (US)) 6 April 2000 (2000-04-06) *see page 1, lines 1-16, page 3, paragraph 1, page 4, paragraph below with page 5, paragraph 1* ---	1-4
X	EP 0 461 548 A (SQUIBB & SONS INC) 18 December 1991 (1991-12-18) *see abstract, page 3, lines 20-24* ---	1-4
X	EP 0 738 512 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 23 October 1996 (1996-10-23) *see abstract, page 2, lines 1-23* -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04135

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0671171	A	13-09-1995	AU 1022795 A	27-07-1995
			CA 2140498 A1	19-07-1995
			EP 0671171 A1	13-09-1995
			JP 7206712 A	08-08-1995
			US 5691375 A	25-11-1997
			US 5674893 A	07-10-1997
GB 2329334	A	24-03-1999	NONE	
WO 9918952	A	22-04-1999	US 6147109 A	14-11-2000
			AU 9693498 A	03-05-1999
			EP 1023060 A1	02-08-2000
			WO 9918952 A1	22-04-1999
WO 9930704	A	24-06-1999	AU 1591599 A	05-07-1999
			BR 9813542 A	10-10-2000
			EP 1045691 A1	25-10-2000
			HU 0004547 A2	28-05-2001
			NO 20002966 A	09-06-2000
			PL 341066 A1	26-03-2001
			WO 9930704 A1	24-06-1999
			ZA 9811348 A	14-06-1999
WO 0018395	A	06-04-2000	AU 4975099 A	17-04-2000
			BR 9914098 A	31-07-2001
			EP 1117392 A1	25-07-2001
			NO 20011615 A	24-04-2001
			WO 0018395 A1	06-04-2000
EP 0461548	A	18-12-1991	AU 7719291 A	12-12-1991
			CA 2042526 A1	12-12-1991
			EP 0461548 A2	18-12-1991
			IE 911910 A1	18-12-1991
			JP 4243839 A	31-08-1992
			US 5622985 A	22-04-1997
			ZA 9103922 A	26-02-1992
EP 0738512	A	23-10-1996	US 5622985 A	22-04-1997
			AU 715181 B2	20-01-2000
			AU 5074196 A	31-10-1996
			CA 2172884 A1	20-10-1996
			EP 0738512 A1	23-10-1996
			JP 8291082 A	05-11-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04135

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/40 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PHARMAPROJECTS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 671 171 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 13. September 1995 (1995-09-13) *siehe Zusammenfassung, Seite 2, Zeilen 1-6, Seite 2, Zeilen 33-37, Ansprüche 4-9*	1-4
X	GB 2 329 334 A (RECKITT & COLMANN PROD LTD) 24. März 1999 (1999-03-24) *siehe Seite 2, letzter Absatz, Seite 3, Zeile 28 mit Seite 4, Zeilen 1-10*	1-4
X	WO 99 18952 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL ; GEN HOSPITAL CORP (US)) 22. April 1999 (1999-04-22) *siehe Zusammenfassung, Seite 6, Zeilen 16-22, Ansprüche 21-27*	1-4
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. September 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 99 30704 A (WARNER LAMBERT CO ;BISGAIER CHARLES LARRY (US); NEWTON ROGER SCHOF) 24. Juni 1999 (1999-06-24) *siehe Zusammenfassung, Seite 1, Zeilen 9-20, Seite 3, Zeilen 21-25, Seite 4, letzter Absatz mit Seite 5, Absatz 1* ---	1-4
X	WO 00 18395 A (WARNER LAMBERT CO ;BLACK DONALD MICHAEL (US)) 6. April 2000 (2000-04-06) *siehe Seite 1, Zeilen 1-16, Seite 3, Absatz 1, Seite 4, Absatz unten mit Seite 5, Absatz 1* ---	1-4
X	EP 0 461 548 A (SQUIBB & SONS INC) 18. Dezember 1991 (1991-12-18) *siehe Zusammenfassung, Seite 3, Zeilen 20-24* ---	1-4
X	EP 0 738 512 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 23. Oktober 1996 (1996-10-23) *siehe Zusammenfassung, Seite 2, Zeilen 1-23* -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04135

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0671171 A	13-09-1995	AU 1022795 A CA 2140498 A1 EP 0671171 A1 JP 7206712 A US 5691375 A US 5674893 A	27-07-1995 19-07-1995 13-09-1995 08-08-1995 25-11-1997 07-10-1997
GB 2329334 A	24-03-1999	KEINE	
WO 9918952 A	22-04-1999	US 6147109 A AU 9693498 A EP 1023060 A1 WO 9918952 A1	14-11-2000 03-05-1999 02-08-2000 22-04-1999
WO 9930704 A	24-06-1999	AU 1591599 A BR 9813542 A EP 1045691 A1 HU 0004547 A2 NO 20002966 A PL 341066 A1 WO 9930704 A1 ZA 9811348 A	05-07-1999 10-10-2000 25-10-2000 28-05-2001 09-06-2000 26-03-2001 24-06-1999 14-06-1999
WO 0018395 A	06-04-2000	AU 4975099 A BR 9914098 A EP 1117392 A1 NO 20011615 A WO 0018395 A1	17-04-2000 31-07-2001 25-07-2001 24-04-2001 06-04-2000
EP 0461548 A	18-12-1991	AU 7719291 A CA 2042526 A1 EP 0461548 A2 IE 911910 A1 JP 4243839 A US 5622985 A ZA 9103922 A	12-12-1991 12-12-1991 18-12-1991 18-12-1991 31-08-1992 22-04-1997 26-02-1992
EP 0738512 A	23-10-1996	US 5622985 A AU 715181 B2 AU 5074196 A CA 2172884 A1 EP 0738512 A1 JP 8291082 A	22-04-1997 20-01-2000 31-10-1996 20-10-1996 23-10-1996 05-11-1996